

# Improving outcomes in gastric cancer surgery

Citation for published version (APA):

Tegels, J. J. W. (2019). *Improving outcomes in gastric cancer surgery*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20190118jt>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2019

**DOI:**

[10.26481/dis.20190118jt](https://doi.org/10.26481/dis.20190118jt)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Nederlandse samenvatting

## Introductie

De introductie zal u van basisinformatie van maagkanker voorzien evenals de concepten die in dit boek aan de orde komen introduceren.

Maagkanker is een van de meest voorkomende oorzaken voor kankergerelateerde sterfte wereldwijd. In 2012 waren er wereldwijd naar schatting 951.600 nieuwe gevallen en 723.100 overlijdens ten gevolge van maagkanker [1]. Tussen Westerse en Oosterse landen bestaan er wereldwijd grote verschillen. De incidentie van maagkanker is het hoogst in Japan en Korea met respectievelijk een incidentie van 66,7/100.000 en 64,6/100.000. Dit is een groot verschil met de veel lagere incidentie in Nederland (9,3/100.000), het Verenigd Koninkrijk (8,9/100.000) en de Verenigde Staten (5,3/100.000) [1].

## *Maagkankerchirurgie*

Chirurgie is de enige behandeling die genezing of langdurige overleving kan bieden voor maagkankerpatiënten. In Westerse landen wordt maagkanker helaas pas vaak in een laat stadium gediagnosticeerd. Hierdoor is chirurgie bij veel patiënten geen optie meer. In 2015 werden in de Nederlandse landelijke kankerregistratie 1165 nieuwe gevallen van maagkanker geregistreerd. In datzelfde jaar ondergingen 428 patiënten een operatie vanwege maagkanker volgens de data van de Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) [2, 3].

Maagkankerchirurgie wordt gezien als hoogrisico chirurgie, omdat het gepaard gaat met significante morbiditeit (complicaties) en mortaliteit (overlijden). Morbiditeit wordt veroorzaakt door zowel de operatie als door complicaties die kunnen optreden. In de V.S. en Europa variëren de gerapporteerde 30-dagen sterftecijfers van zo'n 3,5% tot 6,9% [4, 5]. Ernstige complicaties die kunnen optreden na maagresectie zijn: naadlekkage, naadstenose (vernauwing), bloeding, intra-abdominaal abces, wondproblemen (o.a. infectie) en pulmonale complicaties (met name pneumonie oftewel longontsteking). De mate waarin ernstige complicaties optreden verschilt ook met Oosterse landen. Van een relatief laag percentage van 17,4% in een Koreaanse studie en 36% na totale maagresectie in een landelijke studie in de Verenigde Staten [4, 6].

### *Voedingsstatus*

Door de aard en de locatie van de tumor is er een aanzienlijk risico op ondervoeding bij maagkankerpatiënten. Zo hebben 30 tot 38% van maagkankerpatiënten >10% gewichtsverlies in de laatste zes maanden voor diagnose [7]. Ondervoeding is belangrijk omdat het een negatief effect heeft op morbiditeit en mortaliteit na maagkankerchirurgie [8]. Neoadjuvante chemotherapie, chemotherapie gegeven voor de operatie, kan de metabole- en voedingsstatus van patiënten potentieel nog verder verslechteren [9]. Daarom is screenen, detecteren en behandelen van ondervoeding bij maagkankerpatiënten van belang.

### *Geriatrische frailty*

Geriatrische frailty, oftewel mate van kwetsbaarheid bij ouderen, is een relatief nieuw concept binnen de chirurgie. Het wordt gedefinieerd als een toestand van verhoogde kwetsbaarheid voor stressoren (invloeden van buitenaf) in oudere individuen die leidt tot een verhoogd risico op ongunstige gezondheidsconsequenties. Het is een klinisch syndroom dat door Fried et al. gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van drie van de volgende vijf kenmerken: ongewenst gewichtsverlies, zelfgerapporteerde vermoeidheid, verminderde spierkracht (knijpkracht), vertraagde loopsnelheid en verminderde fysieke activiteit [10]. Geriatrische frailty wordt inmiddels herkend als een risicofactor voor slechtere uitkomsten na chirurgie. Het is een opkomende methode om risico's in te schatten met een groeiende wetenschappelijk ondersteunde basis [11-14].

### *Sarcopenie*

Sarcopenie is een syndroom dat gekarakteriseerd wordt door het verlies van spiermassa en spierfunctie. Deze verandering in lichaamssamenstelling is in recente jaren steeds meer onderzocht in chirurgische patiënten als voorspeller voor ongunstige uitkomsten. Zo is sarcopenie geassocieerd met slechte korte en lange termijn uitkomsten na pancreas- (alvleesklier-) en leverchirurgie [15-17].

## **Doelen van dit proefschrift**

Het eerste doel van dit proefschrift is een overzicht geven van de literatuur dat inzicht geeft in de vooruitgang die geboekt is in de zorg rondom maagkankerchirurgie. Deel één van dit proefschrift zal een overzicht geven van de vooruitgang en vernieuwingen in het intra-operatieve en postoperatieve traject alsmede vooruitgang in de regionale organisatie van maagkankerchirurgie.

Het tweede doel van dit proefschrift is gericht op het onderzoeken van factoren die mogelijk nuttig kunnen zijn in het beter voorspellen van complicaties en mortaliteit door chirurgie. In deel twee van dit proefschrift zijn twee studies opgenomen. Zij kijken naar geriatrische frailty, voedingsstatus en sarcopenie als mogelijke voorspellers voor problemen na maagkankerchirurgie.

Introductie van nieuwe technieken leidt onvermijdelijk tot een vergelijking met de traditionele aanpak. Het doel van deel drie van dit proefschrift is het vergelijken van laparoscopische maagresectie met traditionele open maagresectie waarbij de twee technieken op het gebied van kosten met elkaar vergeleken zullen worden. Het laatste doel van dit proefschrift is inzicht krijgen in de impact van maagkankerchirurgie op de kwaliteit van leven van patiënten, dit vormt deel vier.

### **Deel 1. Vooruitgang en innovatie in maagkankerchirurgie**

Met betrekking tot maagkankerchirurgie is er de laatste jaren het een en ander gebeurd om de uitkomsten voor patiënten te verbeteren. In hoofdstuk 2 van dit proefschrift is een overzicht gegeven van een aantal van deze verbeteringen. Deze hebben betrekking op de chirurgische aspecten van maagkanker behandeling. Daarmee vallen een paar van de meest belangrijke verbeteringen in recente jaren buiten beschouwing van dit proefschrift. Misschien wel de meest belangrijke zijn de resultaten van perioperatieve chemotherapie in het verbeteren van de overlevingskansen van maagkankerpatiënten.

Bij het bespreken van een grote operatie zoals een maagresectie, is een inschatting van de risico's en afweging ten opzichte van de voordelen erg belangrijk. Risico's inschatten is erg lastig. Dus om chirurgische zorg te verbeteren zou het goed zijn om ons vermogen om risico's in te schatten te verbeteren. De ASA-physical status, Charlson Comorbidity Index (CCI) zijn voorbeelden van classificaties die voor risico-inschatting gebruikt kunnen worden. Hogere scores zijn gerelateerd aan hogere operatierisico's. Leeftijd op zichzelf moet geen factor zijn waarop beslissingen gebaseerd worden. Comorbiditeit en algemene fysieke conditie zijn veel belangrijker zoals ook uit de volgende delen in dit proefschrift zal blijken. Verdere verbetering van risico-inschatting is mogelijk door het gebruiken van voedingsstatus en geriatrische frailty in de preoperatieve beoordeling van de patiënten.

De stadiëringslaparoscopie met spoelvocht cytologie is ingevoerd om peritoneale metastasen (buikvlies uitzaaiingen) veel beter te kunnen detecteren. Laparoscopische chirurgie, ook wel kijkoperatie genoemd, behoort inmiddels tot de standaardbehandeling in veel onderdelen van de chirurgie. Studies, voornamelijk in Azië uitgevoerd, hebben aangetoond dat laparoscopische chirurgie

bij maagkankerpatiënten gepaard gaat met langere operatieduur, maar met minder bloedverlies en sneller herstel van de patiënt.

Verder worden in hoofdstuk 2 de lymfklierdissectie, vroegtijdig herkennen en behandelen van naadlekkages en organisatie van zorg door middel van centralisatie en audits als belangrijke onderwerpen in de behandeling van maagkankerpatiënten besproken.

## Deel 2. Risico-inschatting

In hoofdstuk drie van het proefschrift werd gekeken of geriatrische frailty en voedingsstatus kunnen helpen bij het identificeren van patiënten met een verhoogd risico op complicaties en overlijden. Dit werd met behulp van twee vragenlijsten onderzocht. Resultaten lieten zien dat van de patiënten met drie of meer punten op de geriatrische frailty vragenlijst, 23,3% overleed binnen een maand na de operatie ten opzichte van 5,2% van de patiënten met een lagere score. Een vergelijkbaar resultaat werd gevonden met betrekking tot ondervoede patiënten. Van de patiënten die geen risico op ondervoeding hadden, dus nul punten op de voedingsvragenlijst overleed slechts 3,2% binnen een maand. Bij patiënten die wel een risico op ondervoeding hadden en dus één of meer punt op de vragenlijst hadden gescoord overleed 13,3% binnen een maand aan complicaties. Deze resultaten bleken los van leeftijd en kankerstadium belangrijke voorspellers te zijn voor complicaties en overlijden na een maagkankeroperatie. Dit kan helpen bij het beter inschatten van patiënten en ze daarmee ook beter voor te lichten.

In hoofdstuk vier van dit proefschrift is een studie gepresenteerd die met behulp van CT-scan beelden verlies van spiermassa, oftewel sarcopenie, in kaart heeft gebracht bij maagkankerpatiënten. Het doel van deze studie was ten eerste te analyseren hoe vaak verlies van spiermassa, sarcopenie, bij maagkankerpatiënten voorkomt. Daarnaast werd gekeken of sarcopenie ook als voorspeller voor overlijden of complicaties gebruikt zou kunnen worden. Uit de gegevens van deze studie bleek dat sarcopenie veel voorkomt bij maagkankerpatiënten, maar liefst in 57,7% van de patiënten. Dit is veel hoger in vergelijking van andere patiëntgroepen bijvoorbeeld patiënten met dikkedarmkanker of leverkankerpatiënten.

In deze studie in hoofdstuk vier werd geen verschil gezien in complicaties of overlijden na maagkankerchirurgie tussen patiënten die sarcopenie hadden en patiënten met een normale spiermassa. Hieruit kon dus niet geconcludeerd worden dat sarcopenie een goede voorspeller is voor complicaties.

### Deel 3. Laparoscopie en kosten

Om de gezondheidszorg op de lange termijn toegankelijk te houden is het belangrijk dat kosten beheersbaar blijven. Daarom is het bij introductie van nieuwe technieken van belang deze af te zetten tegen de oude manier. De gedachte dat iets nieuws vaak ook betekent dat het duurder is, kan soms een drempel vormen. Het doel is om voor de patiënt een voordeel te bieden en daarbij liever niet (veel) duurder uit te zijn. Laparoscopische chirurgie, kijkoperatietechniek, poogt dit te doen. Alhoewel het voordeel hiervan bij Westerse maagkankerpatiënten nog niet onomstotelijk vast staat zoals uit deel één bleek is dit wel aannemelijk. Hoofdstuk vijf beschrijft een studie waarbij de kosten geanalyseerd zijn tijdens de introductie van laparoscopie voor maagkanker.

De belangrijkste resultaten van de eerste 52 laparoscopische ingrepen waren als volgt. De operatie zelf, met andere woorden het gebruik van materialen en operatiekamerbezetting, is bij laparoscopie aanzienlijk duurder dan bij een klassieke open operatie. Dit kwam vooral door de langere operatieduur en meer gebruik van relatief dure wegwerpmaterialen bij laparoscopie. Echter, er waren minder kosten aan de opname in het ziekenhuis verbonden door een kortere opnameduur en minder ligdagen op de Intensive Care bij de laparoscopisch geopereerde patiënten. Hierdoor waren de totale kosten vergelijkbaar tussen de laparoscopisch en open geopereerde patiënten. Bovendien herstelden laparoscopisch geopereerde patiënten sneller en hadden zij over het algemeen minder complicaties.

### Deel 4. Kwaliteit van leven

De studie in hoofdstuk zes van dit proefschrift heeft in zeven Nederlandse ziekenhuizen alle aan maagkanker geopereerde en overlevende patiënten geïdentificeerd. Aan deze 274 patiënten werden een tweetal vragenlijsten opgestuurd over hun kwaliteit van leven. Hiervan stuurde 222 (81%) de vragenlijsten ingevuld terug.

De eerste vragenlijst betrof de algemene kwaliteit van leven vragen. Deze zogenaamde European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 vragenlijst is ook in een gezonde populatie afgenomen door een andere studiegroep. Hierdoor konden de resultaten van de maagkankerpatiënten met de resultaten van deze gezonde mensen vergeleken worden. De andere vragenlijst die afgenomen werd was EORTC QLQ-STO22 en deze vragenlijst bevat ook vragen over maagkanker specifieke klachten.

Zoals te verwachten lieten de uitkomsten zien dat de maagkankerpatiënten meer klachten ervaren dan gezonde personen. Vooral in functionele schalen zoals fysiek,

cognitief- en sociaal functioneren. Opvallend is dat maagkankerpatiënten hun globale kwaliteit van leven helemaal niet veel slechter beoordelen dan gezonde personen.

Dit fenomeen wordt reconceptualisatie genoemd en dit ziet men ook in andere populaties van patiënten die kanker hebben overleefd. Hierbij stelt men zijn referentiekader bij met als gevolg dat ondanks de aanwezigheid van symptomen men toch een redelijk hoge mate van algehele tevredenheid ervaart, men neemt de klachten als het ware voor lief.

### Discussie en toekomstperspectieven

Maagkanker is een ziekte die vooral oudere patiënten treft. Omdat ouderen vaak meer kwetsbaar zijn, is het van belang in te kunnen schatten hoe kwetsbaar ze zijn. Studies die hier gepresenteerd zijn hebben laten zien dat geriatrische frailty (kwetsbaarheid bij ouderen), voedingsstatus en spiermetingen goed mogelijk zijn. De belangrijke vraag is hoe we deze informatie moeten gebruiken.

Als een operatie zeer risicovol blijkt, dan is de vraag of een dergelijke operatie de beste oplossing is voor het probleem van de patiënt. Daarom zal informatie van risico-inschatting gebruikt kunnen worden om in sommige gevallen af te zien van operatief ingrijpen. In zulke situaties is zorg gericht op symptoombestrijding mogelijk beter.

Daarnaast geeft risico-inschatting waardevolle aanvullende informatie die gebruikt kan worden om patiënten beter te informeren. Met name over de ingreep, wat hen te wachten staat en welke risico's er aan zijn verbonden. Overleving is vaak de hoofduitkomst van wetenschappelijke studies, echter dit is voor patiënten niet altijd het belangrijkste doel van behandeling. Behoud of verbetering van kwaliteit van leven kan vanuit de patiënt gezien een veel belangrijker doel van behandeling zijn. Verbetering in risico-inschatting gericht op de individuele patiënt en daarmee verbeterde informatievoorziening moet ervoor zorgen dat de patiënten behandelkeuzes kunnen maken gericht op wat zij belangrijk vinden in hun leven.

De derde manier waarop risico-inschatting informatie gebruikt kan worden, is om aangrijpingspunten te identificeren waarop voor de operatie ingegrepen kan worden om risico's te verminderen. Dat wil zeggen of bepaalde risico's die gezien worden teruggedraaid kunnen worden. Neem bijvoorbeeld de voedingsstatus. Bij een ondervoede patiënt is het raadzaam om de voedingsstatus te verbeteren met bijvoeding voor de operatie.

Toekomstige studies zullen zich erop moeten richten om nog beter en het liefst ook gemakkelijker kwetsbaarheid van patiënten in te schatten. Het identificeren van punten waarop ingegrepen kan worden om risico's te verkleinen is ook van belang. De tijd die interventies nodig hebben om een effect te hebben zorgen echter voor een extra uitdaging. Wanneer men bij een patiënt met sarcopenie eerst

spiermassa zou willen opbouwen kost het tijd om dat doel te bereiken met sport en dieetinterventies. Deze tijd die je nodig hebt resulteert wel in vertraging van de behandeling (operatie). Vertraging in behandeling is ook niet wenselijk en potentieel nadelig, daarom moeten effecten van eventuele interventies wel opwegen tegen de mogelijke vertraging.

Prehabilitatie oftewel de patiënt trainen voor een operatie, zowel fysiek als mentaal, klinkt als een potentieel veelbelovende strategie. Het idee is om de patiënt op een fysiek en mentaal hoger niveau te krijgen om zo beter bestand te zijn tegen de aanslag op het lichaam, die de operatie en eventuele complicaties zijn. Een belangrijke uitdaging en mogelijk struikelblok zal timing zijn.

### Conclusie

In het kort zijn er de laatste jaren veel onderzoeken verschenen die verbetering in de chirurgische zorg van maagkanker hebben laten zien. Daarnaast lijken geriatrische frailty (kwetsbaarheid) en voedingsstatus goed bruikbaar te zijn als voorspellers voor slechtere uitkomsten na maagkankerchirurgie. Sarcopenie oftewel spierverslies komt vaak voor bij Westerse maagkankerpatiënten, maar lijkt niet voorspellend te zijn voor slechtere korte termijn uitkomsten. Laparoscopie (kijkoperaties) voor maagkanker lijkt in eerste instantie niet perse duurder te zijn dan open chirurgie als gekeken wordt naar kosten van operatiemateriaal en ziekenhuisopname. Ten slotte waarderen de overlevende maagkankerpatiënten hun algehele kwaliteit van leven niet slechter dan die van een gezonde vergelijkbare populatie Nederlanders. Ondanks dat maagkankerpatiënten wel degelijk klachten blijven ervaren, ook in de jaren na de operatie.



## Referenties

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, and Jemal A, Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016. 25(1): p. 16-27.
2. Integral Cancer Center of the Netherlands (IKNL IKN. Gastric cancer incidence report. 2017 10 April 2017]; Available from: <http://www.cijfersoverkanker.nl/>.
3. Eddes E TR, Wouters M. Dutch Institute for Clinical Auditing, Year Report 2015 (DICA Jaarrapportage 2015). 2015; Available from: <https://www.dica.nl/jaarrapportage-2015>.
4. Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, Drebin JA, Fraker DL, and Karakousis GC, Morbidity and mortality after total gastrectomy for gastric malignancy using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *Surgery*, 2014. 156(2): p. 298-304.
5. Dikken JL, van Sandick JW, Allum WH, Johansson J, Jensen LS, Putter H, Coupland VH, Wouters MW, Lemmens VE, van de Velde CJ, van der Geest LG, Larsson HJ, Cats A, and Verheij M, Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br J Surg*, 2013. 100(1): p. 83-94.
6. Park DJ, Lee HJ, Kim HH, Yang HK, Lee KU, and Choe KJ, Predictors of operative morbidity and mortality in gastric cancer surgery. *Br J Surg*, 2005. 92(9): p. 1099-102.
7. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, Cohen MH, Douglass HO, Jr., Engstrom PF, Ezdinli EZ, Horton J, Johnson GJ, Moertel CG, Oken MM, Perlia C, Rosenbaum C, Silverstein MN, Skeel RT, Sponzo RW, and Tormey DC, Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*, 1980. 69(4): p. 491-7.
8. Mariette C, De Botton ML, and Piessen G, Surgery in esophageal and gastric cancer patients: what is the role for nutrition support in your daily practice? *Ann Surg Oncol*, 2012. 19(7): p. 2128-34.
9. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KC, Parsons SL, Catton JA, and Lobo DN, Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clin Nutr*, 2012. 31(1): p. 74-7.
10. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA, and Cardiovascular Health Study Collaborative Research G, Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(3): p. M146-56.
11. Dasgupta M, Rolfson DB, Stolee P, Borrie MJ, and Speechley M, Frailty is associated with postoperative complications in older adults with medical problems. *Arch Gerontol Geriatr*, 2009. 48(1): p. 78-83.
12. Robinson TN, Eiseman B, Wallace JI, Church SD, McFann KK, Pfister SM, Sharp TJ, and Moss M, Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity. *Ann Surg*, 2009. 250(3): p. 449-55.
13. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, and Hirsch GM, Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation*, 2010. 121(8): p. 973-8.
14. Makary MA, Segev DL, Pronovost PJ, Syin D, Bandeen-Roche K, Patel P, Takenaga R, Devgan L, Holzmueller CG, Tian J, and Fried LP, Frailty as a predictor of surgical outcomes in older patients. *J Am Coll Surg*, 2010. 210(6): p. 901-8.
15. Peng PD, van Vledder MG, Tsai S, de Jong MC, Makary M, Ng J, Edil BH, Wolfgang CL, Schulick RD, Choti MA, Kamel I, and Pawlik TM, Sarcopenia negatively impacts short-term outcomes in patients undergoing hepatic resection for colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford)*, 2011. 13(7): p. 439-46.
16. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneuert P, Schulick RD, Huang D, Makary M, Hirose K, Edil B, Choti MA, Herman J, Cameron JL, Wolfgang CL, and Pawlik TM, Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*, 2012. 16(8): p. 1478-86.
17. van Vledder MG, Levolver S, Ayez N, Verhoef C, Tran TC, and Ijzermans JN, Body composition and outcome in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 2012. 99(4): p. 550-7.